

Cette question a fait l'objet
d'une mise à jour sur
larevuedupraticien.fr

Ce FOCUS attire votre attention
sur des points importants

MALADIE DE VAQUEZ

Dr Valérie Ugo

Laboratoire d'hématologie, CHU Brest, 29200 Brest, France
valerie.ugo@chu-brest.fr

Faut-il encore prescrire une mesure isotopique de la masse sanguine devant une suspicion de maladie de Vaquez ?

Classiquement, la mesure de la masse sanguine est l'examen clé permettant d'affirmer la réalité de la polyglobulie (on parle de « polyglobulie vraie ») devant une augmentation de l'hématocrite ou de l'hémoglobine. Depuis la découverte, en 2005, de la mutation JAK2 V617F qui a ouvert la voie à un diagnostic moléculaire de la maladie, la mesure de la masse sanguine est moins utile. Cet examen reste tout de même utile en cas d'hématocrite à la limite supérieure de la normale pour savoir s'il faut poursuivre ou non les investigations (on s'arrêtera en l'absence de polyglobulie vraie) ou devant une thrombocytose avec hématocrite normal pour permettre le diagnostic différentiel entre thrombocytemie essentielle et polyglobulie de Vaquez (PV). En fait, il faut admettre que la facilité d'accès – ou pas – de l'examen est aujourd'hui un critère important influant sur la pratique clinique.

La maladie de Vaquez : vers un diagnostic moléculaire ?

La stratégie diagnostique de la maladie de Vaquez, comme celle des autres syndromes myéloprolifératifs hors leucémie myéloïde chronique (thrombocytemie essentielle et myélofibrose primitive), a été modifiée par la découverte en 2005 d'une mutation ponctuelle récurrente située dans l'exon 14 du gène JAK2, la mutation JAK2 V617F. La recherche de cette mutation JAK2 V617F est réalisée aujourd'hui par de nombreux laboratoires hospitaliers d'hématologie et doit être demandée précocement au cours du bilan diagnostique devant une suspicion de polyglobulie primitive. La recherche de mutation JAK2 V617F s'effectue à partir des leucocytes sanguins.

En 2007, il a été découvert que les rares cas de PV négatifs pour la mutation JAK2 V617F présentent souvent d'autres mutations du gène JAK2, situées dans l'exon 12. Cependant, le diagnostic de maladie de Vaquez « JAK2 V617F négative » n'est pas aisé et doit être discuté en milieu spécialisé hématologique. Les mutations

de l'exon 12 précédemment évoquées sont recherchées par des techniques complexes de biologie moléculaire et ne sont réalisées en France actuellement que par quelques laboratoires de CHU hautement spécialisés dans le diagnostic moléculaire des syndromes myéloprolifératifs.

Évolution des critères diagnostiques

La mutation JAK2 V617F n'étant pas spécifique de la maladie de Vaquez, aujourd'hui encore le diagnostic de PV repose sur l'association de critères positifs et négatifs. Une révision des critères OMS a été publiée en 2008 (critères OMS 2008). Ces nouveaux critères ne font pas l'unanimité et n'ont pas encore été évalués de façon prospective. Par exemple, la place importante donnée à l'histologie médullaire (biopsie ostéomédullaire) n'est pas très compatible avec les habitudes cliniques, en France notamment, et l'on s'étonne de la disparition des critères « splénomégalie », « polynucléose » et « thrombocytose », qui sont des critères simples en faveur du caractère primitif de la polyglobulie.

Au total, retenir qu'en 2009 le diagnostic de maladie de Vaquez est facile dans la majorité des cas, associant des taux d'hématocrite et d'hémoglobine élevés et la présence de la mutation JAK2 V617F.

Les examens plus spécialisés, ou plus invasifs, comme les cultures de progéniteurs hématopoïétiques, la détection des nouvelles mutations, le caryotype ou la biopsie médullaire sont des examens de deuxième intention qui relèvent de l'hématologie spécialisée.

Aspects pronostiques et thérapeutiques

La maladie de Vaquez est une maladie chronique, dont les complications sont vasculaires et hématologiques. Les complications vasculaires sont bien prévenues par le contrôle de l'hématocrite et des facteurs de risque vasculaires associés. Par contre, les complications hématologiques à long terme (transformation en myélofibrose, en myélodysplasie ou en leucémie aiguë) ne sont actuellement ni prévisibles ni curables.

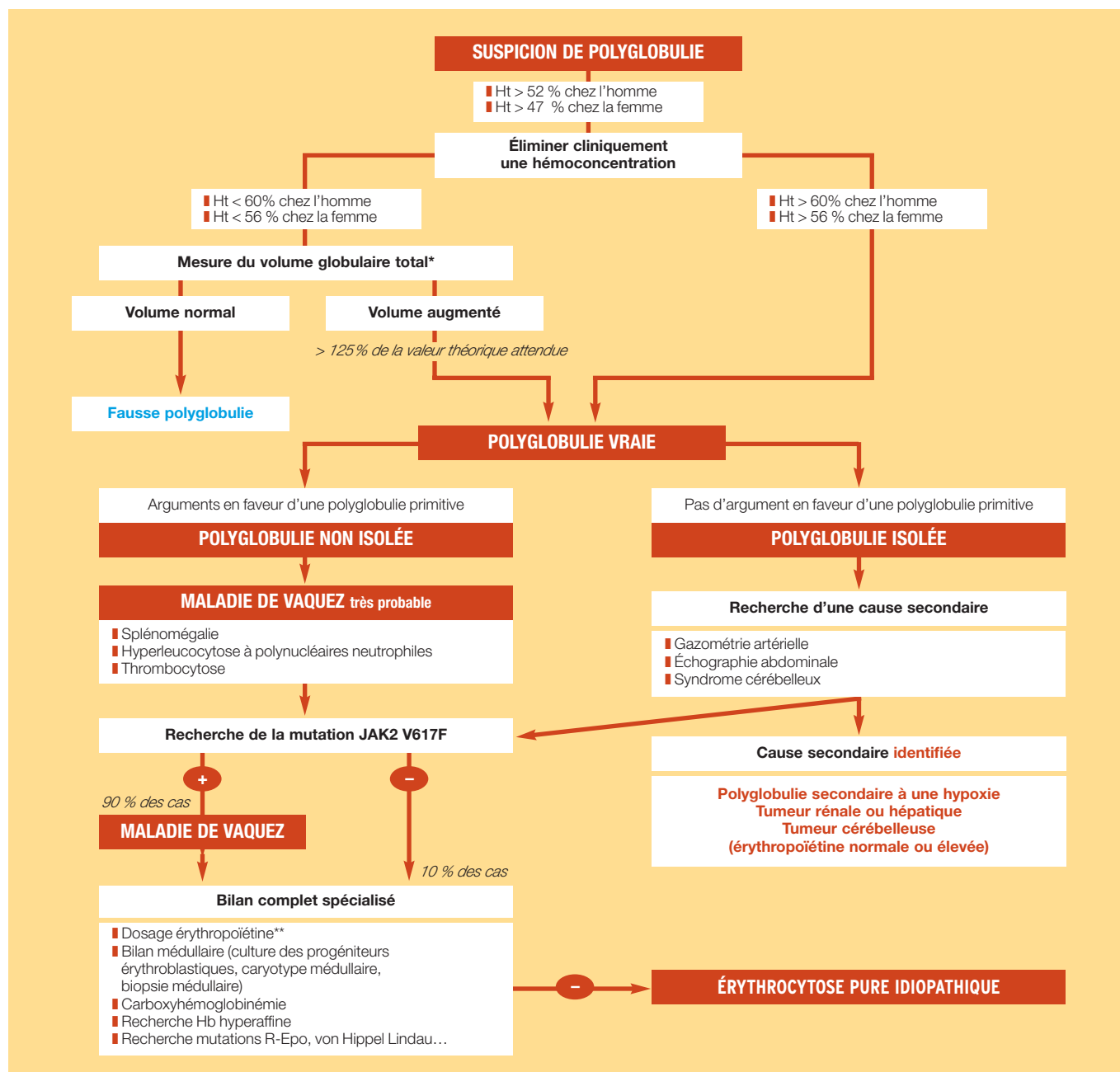


FIGURE Démarche diagnostique devant une suspicion de polyglobulie (R-Epo : récepteur de l'érythropoïétine).

(*) La place de la masse sanguine est discutée en 2009 (v. premier paragraphe du texte). (**) Le dosage de l'érythropoïétine (souvent abaissé dans la PV) doit être réalisé avant les saignées et avant la mise en route d'un traitement myélosuppresseur pour être interprétable.

La recherche de facteurs pronostiques est donc un des sujets d'importance pour les malades : le rôle pronostique de la mutation JAK2 V617F et des mutations de l'exon 12 de JAK2 est en cours d'étude. Il a été aussi très récemment (2009) identifié des mutations dans d'autres gènes (TET2, CBL), qui pourraient avoir un rôle pronostique.

La protéine JAK2 est une tyrosine kinase cytoplasmique. Une nouvelle classe thérapeutique est en plein essor aujourd'hui : les

inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), avec comme chef de file l'imatinib, devenu le traitement de référence de la leucémie myéloïde chronique. Des médicaments ciblés de type ITK anti-JAK2 sont en cours de test dans la maladie de Vaquez et pourraient supplanter, dans les années qui viennent, les classiques myélosuppresseurs. •

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.